

FEOCROMOCITOMA E PARAGANGLIOMA: LE LINEE GUIDA DELL'ENDOCRINE SOCIETY - TERAPIA

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

TERAPIA MEDICA PERI-OPERATORIA

La Linea Guida raccomanda che **tutti i pazienti con PPGL secernenti siano sottoposti a blocco pre-operatorio per prevenire complicazioni cardiovascolari peri-operatorie.**

I **farmaci di prima scelta** nella preparazione del paziente alla chirurgia sono gli **α -bloccanti** (doxazosina 2-32 mg/die), ai quali **frequentemente vengono associati i calcio-antagonisti** (nifedipina 30-60 mg/die; amlodipina 5-10 mg/die) per ottenere un miglior controllo pressorio. La monoterapia con calcio-antagonisti, invece, è riservata a pazienti con grave ipotensione ortostatica o solo lieve rialzo pressorio.

L'uso dei **β -bloccanti** (propranololo 60-120 mg/die; atenololo 25-50 mg/die) è indicato **nel controllo della tachicardia indotta da α -bloccanti non selettivi**, poiché in **monosomministrazione** potrebbero mettere il paziente a **rischio di gravi crisi ipertensive.**

L' α -metil-p-tirosina (**metirosina**), che agisce riducendo la sintesi di catecolamine, può essere utilizzata in associazione ad α -bloccanti per un breve periodo di tempo prima della chirurgia, al fine di ottenere un miglior controllo pressorio e una minor deplezione del volume circolante.

Raccomandazioni:

- **terapia farmacologica per 7-14 giorni prima dell'intervento** per normalizzare pressione arteriosa e frequenza cardiaca;
- **raggiungimento di valori pressori 130/80 mmHg con frequenza cardiaca di 60-70 bpm;**
- **dieta ricca in sodio e abbondante assunzione di liquidi** per evitare una grave riduzione della pressione dopo la rimozione del tumore. È indicata la somministrazione di soluzione fisiologica dalla sera precedente l'intervento;
- nel **post-operatorio adeguato monitoraggio di pressione arteriosa, frequenza cardiaca e glicemia per 24-48 ore;**
- per il **rischio di insufficienza surrenalica**, una particolare attenzione va posta a pazienti sottoposti a surrenectomia bilaterale, *adrenal sparing* bilaterale o *adrenal sparing* monolaterale in pazienti con pregresso intervento chirurgico di surrenectomia controlaterale;
- **controllo delle MN** pl o ur 2-4 settimane dopo la chirurgia e poi annualmente.

CHIRURGIA

Non esistono studi randomizzati di comparazione tra laparotomia e laparoscopia in pazienti con FEO.

La **laparotomia** è indicata in tumori invasivi, > 6 cm e a localizzazione extra-surrenalica (maggior probabilità di malignità rispetto a pazienti con lesione surrenalica).

La **laparoscopia** è la tecnica di elezione per tumori di piccole dimensioni, si associa a minor dolore post-operatorio, minor perdita di sangue, tempi di degenza più brevi e minor morbilità operatoria. Sono disponibili due tipi di **approccio** laparoscopico (2):

- **trans-addominale/trans-peritoneale (Gagner)**, che permette la valutazione della cavità addominale e consente un maggior spazio operatorio per resecare lesioni di grandi dimensioni;
- **posteriore retro-peritoneale (Walz)** è indicato in pazienti che devono essere sottoposti a surrenectomia bilaterale o che hanno già subito un intervento addominale.

La chirurgia robotica può essere utilizzata a discrezione del chirurgo (3).

L'**adrenal-sparing** è consigliata solo in **casi selezionati** come il feocromocitoma ereditario o una lesione di piccole dimensioni in pazienti già sottoposti a surrenectomia controlaterale, per evitare l'iposurrenalismo post-chirurgico (nel 90% dei casi non è necessario ricorrere a terapia sostitutiva). Questo tipo di intervento non espone il paziente a maggiori rischi operatori ma, rispetto alla surrenectomia totale, è gravato da un maggior tasso di recidiva per la rimozione non completa del tessuto midollare. In caso di secondo intervento, potrebbe



Letizia Canu¹ (letiziacanu@yahoo.it) & Benedetta Zampetti²

¹AOU Careggi, Dipartimento di Scienze Biomediche, Sperimentali e Cliniche "Mario Serio", Firenze

²Endocrinologia, Ospedale Niguarda, Milano

A cura di:
Renato Cozzi

essere necessario intervenire per via laparotomica e il paziente avrebbe un maggior rischio di complicanze rispetto al primo intervento.

GESTIONE PERSONALIZZATA DEL PAZIENTE NELLE FORME EREDITARIE

Le forme ereditarie di PPGL si presentano con peculiari correlati genotipo-fenotipo; è pertanto necessario un approccio personalizzato per ciascun paziente (test biochimici iniziali, esami di localizzazione, analisi genetica, approccio chirurgico e *follow-up*)(figura 1). Finora nessuno studio ha dimostrato un migliore *outcome* in pazienti seguiti secondo un approccio personalizzato, ma è molto probabile che il paziente possa beneficiarne.

Diagnosi

- A ciascun genotipo corrisponde un fenotipo secretorio caratteristico e una localizzazione di malattia peculiare.
- È molto importante scegliere adeguatamente le indagini strumentali alle quali sottoporre i singoli pazienti (figura 3).
- In tutti i pazienti con aumentati livelli di MN pl/ur è necessaria la valutazione delle ghiandole surrenaliche, ma nei pazienti con mutazioni dei geni SDHx vanno richiesti esami adeguati alla localizzazione anche dei tumori extra-surrenalici.

La ^{18}F -F-DOPA PET si è dimostrata superiore a TC/RMN nel rilevare tumori della testa/collo (SDHx e non). La ^{18}F -fluorodopamina PET è il metodo più sensibile per la valutazione dei tumori primitivi (eccetto PGL della testa/collo). L'Octreoscan è una buona tecnica per la localizzazione di PGL in pazienti con mutazioni SDHx (figura 2).

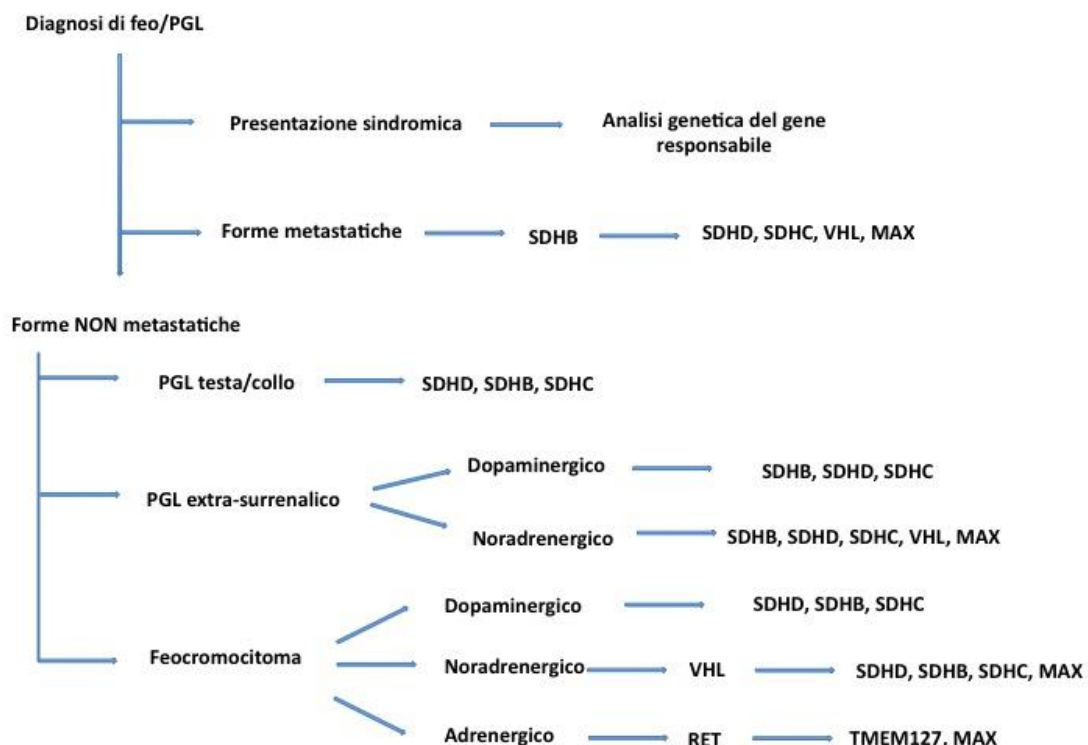


Figura 1

Algoritmo per la scelta dei geni di suscettibilità da analizzare nei pazienti con diagnosi di PPGL. I fenotipi dopaminergico, noradrenergico e adrenergico sono determinati dalla secrezione, rispettivamente, di metossitiramina, normetanefrina e metanefrina

Da ricordare che:

- le **grandi dimensioni del tumore** e la **localizzazione extra-surrenalica** rappresentano **due fattori di rischio indipendenti per forme maligne** e identificano i **pazienti a maggior rischio**;
- un aumento della **metossitiramina plasmatica** è comune in pazienti con forme **metastatiche** ed è considerata un **nuovo marcatore molto promettente per identificare pazienti con forme maligne di PPGL**.

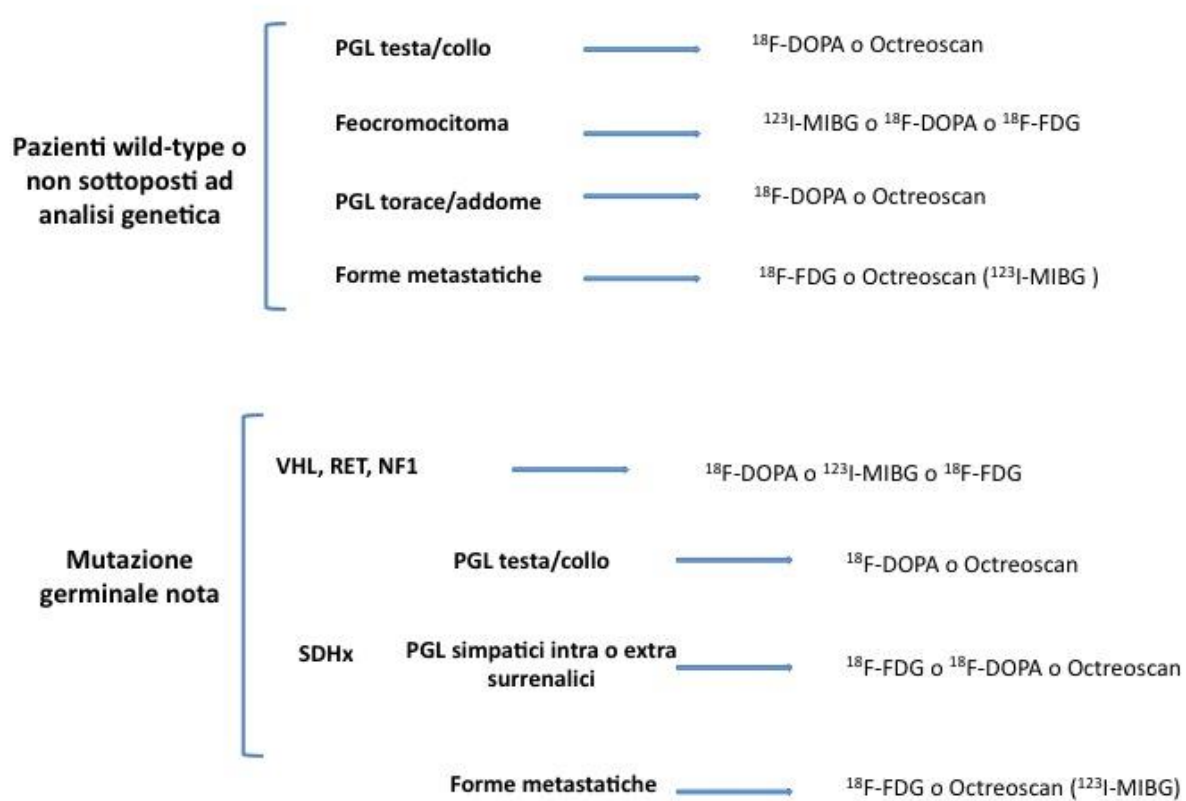


Figura 2

Algoritmo per la scelta delle indagini strumentali alle quali sottoporre il paziente con diagnosi di PPGL

Chirurgia

Anche l'approccio chirurgico va **individualizzato**, valutando le **dimensioni**, la **localizzazione**, la **presenza di mutazioni germinali**: ad esempio l'*adrenal-cortical sparing* può essere presa in considerazione in pazienti con patologia bilaterale, mentre nelle mutazioni SDHB andrebbe privilegiato un approccio che riduca al minimo il rischio di recidiva o di metastasi.

Follow-up

Tutti i pazienti con mutazione germinale dei geni di suscettibilità dovrebbero essere sottoposti a valutazione biochimica annuale. I controlli ai quali sottoporre il paziente vanno decisi **sulla base della mutazione germinale, della correlazione genotipo-fenotipo, della penetranza della malattia e della sua gravità**.

CONCLUSIONI

Il PPGL è una **malattia rara** con **presentazione clinica e decorso molto variabili**. Questi pazienti devono essere seguiti presso **centri specializzati che dispongano di un team multidisciplinare di esperti**: l'**endocrinologo**, la cui esperienza è fondamentale per l'inquadramento clinico iniziale, la scelta e interpretazione dei test diagnostici appropriati e la valutazione dell'analisi genetica eseguita da **biologi** specializzati, il **radiologo** e il **medico nucleare**, chiamati a interpretare i dati dell'*imaging*, il **cardiologo** e l'**anestestista**, figure centrali nella gestione pre- e peri-operatoria del paziente, e il **chirurgo**, la cui esperienza garantisce minor rischio di complicanze operatorie e maggior successo.

BIBLIOGRAFIA

1. Lenders JWM, Duh QY, Eisenhofer G, et al. Pheochromocytoma and Paraganglioma: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab [2014, 99: 1915–42](#).
2. Boniardi M. Chirurgia mini-invasiva del surrene: quali novità? AME Flash [11/2013](#).
3. Boniardi M. Il robot migliora l'outcome della chirurgia surrenalica? AME News [48/2014](#).
4. Autori vari. Feocromocitoma e paragangliomi. [Endowiki](#).